

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Hermann F r a n k e

Über Pathogenese, Diagnostik und operative
Behandlung des primären Hyperparathyreoidismus

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1964

vorgelegt
von

Ingeborg Demohn geb. Driest
aus Berlin

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Hermann F r a n k e

Über Pathogenese, Diagnostik und operative
Behandlung des primären Hyperparathyreoidismus

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt
von

Ingeborg Demohn geb. Driest
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hugo G a s t e i g e r

Referent: Priv. Doz. Dr. med. Bernhard H ö l s c h e r

Korreferent: Prof. Dr. med. Hermann Franke



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 25. Juni 1964

G l i e d e r u n g

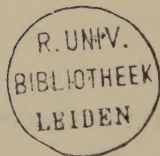
Seite

A. Einleitung	1
Geschichtliches und Definition des Hyperparathyreoidismus (HPT)	
B. Anatomie und Physiologie der Epithelkörperchen (EK)	3
C. Formen und Pathogenese des HPT	7
D. Symptomatologie des primären HPT	10
E. Diagnostische Verfahren	15
Urin- und Blutuntersuchungen	15
Nierenfunktionsprüfungen	16
Knochenbiopsie	18
Angiographie	18
Röntgenuntersuchungen	19
F. Differentialdiagnostik	22
G. Chirurgische Behandlung und post- operative Therapie	26
H. Eigene Fälle	32
I. Prognose des primären HPT	40
Zusammenfassung	41
Literaturverzeichnis	42

Dekan: Professor Dr. med. Hugo G a s t e i g e r

Referent: Priv. Doz. Dr. med. Bernhard H ö l s c h e r

Korreferent: Prof. Dr. med. Hermann Franke



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 25. Juni 1964

G l i e d e r u n g

Seite

A.	Einleitung	1
	Geschichtliches und Definition des Hyperparathyreoidismus (HPT)	
B.	Anatomie und Physiologie der Epithelkörperchen (EK)	3
C.	Formen und Pathogenese des HPT	7
D.	Symptomatologie des primären HPT	10
E.	Diagnostische Verfahren	15
	Urin- und Blutuntersuchungen	15
	Nierenfunktionsprüfungen	16
	Knochenbiopsie	18
	Angiographie	18
	Röntgenuntersuchungen	19
F.	Differentialdiagnostik	22
G.	Chirurgische Behandlung und post- operative Therapie	26
H.	Eigene Fälle	32
I.	Prognose des primären HPT	40
	Zusammenfassung	41
	Literaturverzeichnis	42

A. Einleitung

Geschichtliches und Definition des Hyperparathyreoidismus (HPT)

Noch vor 40 Jahren war der Begriff des Hyperparathyreoidismus unbekannt. Nur sehr langsam wurden von verschiedenen Forschern Erfahrungen zusammengetragen, die eine genaue Abgrenzung des Krankheitsbildes erlaubten und dadurch die Grundlagen für eine Heilung ermöglichten.

Die ersten genauen anatomischen Beschreibungen der Epithelkörperchen erfolgten 1860 durch Virchow und 20 Jahre später durch Sandström. Erdheim erkannte 1906 zum ersten Mal die Bedeutung der Epithelkörperchen für den Mineralstoffwechsel. 1925 wurde das Parathormon unabhängig voneinander gleichzeitig durch Collip und Hansen entdeckt. 1926 entfernte Mandl in Wien erstmalig erfolgreich ein EK-Adenom. Er erbrachte damit den Nachweis, daß eine erfolgreiche chirurgische Behandlung eines durch EK-Dysfunktion entstandenen Krankheitsbildes möglich ist. Der Begriff des HPT mit seinen verschiedenen Formen der Nieren- und Knochenbeteiligung wurde 1929 von Albright und seinen Schülern geprägt.

Während noch zwischen 1930 bis 1940 die Diagnose HPT meist erst in einem späten Krankheitsstadium auf Grund ausgedehnter Knochenveränderungen gestellt wurde, erkannte man in den nächsten Jahren in zunehmendem Maße, daß in den meisten Fällen bestimmte Nierenerkrankungen den ersten Hinweis für die Diagnose geben. Heute sind gerade die Nierenveränderungen in Form einer Nephrocalcinose oder oft doppelseitiger, meist rezidivierender Urolithiasis entscheidend für die Diagnose und den Verlauf der Erkrankung. Von besonderem Interesse in bezug auf diesen Wandel ist der Vergleich einiger Zahlen in der Weltliteratur. Black und Zimmer von der Mayo-Clinic (7) berichten von 207 bewiesenen Fällen von HPT bis 1954.

Davon wurden von 1928 bis 1942 nur 14 Fälle diagnostiziert, die alle ausgedehnte Knochenveränderungen zeigten. Seit 1942 wurden alle Patienten mit Nephrolithiasis auf HPT untersucht. In der Zeit von 1942 bis 1954 wurden 193 Fälle festgestellt. Davon bestanden in 65 % rein renale Komplikationen, reine Skelettveränderungen in 12 % und sowohl ossäre wie renale in 17 %. Weder Knochen- noch Nierenveränderungen fanden sich in 6 % der Fälle. Auch Hellström (28) beschreibt eine ähnliche Entwicklung bei der Erkennung der Krankheit. Er berichtet über 138 Fälle von 1930 bis 1960. Davon wurden 88 % seit 1950 diagnostiziert (29). Bogdonoff (9) behandelte in seiner Klinik in 25 Jahren 27 Fälle von HPT, 1954/55 dagegen allein in einem Jahr 10 Fälle. Borm (12) berichtet von der Kieler Klinik über 9 Patienten mit HPT von 1926 bis 1959. Davon zeigten 8 rein ossäre Verlaufsformen. In den folgenden $1 \frac{3}{4}$ Jahren wurden 8 Patienten operiert, wovon 7 rein renale Krankheitserscheinungen zeigten.

B. Anatomie und Physiologie der Epithelkörperchen (EK)

Normalerweise gibt es 4 EK, die zusammen ungefähr 170 mg wiegen. Ihre Farbe ist gelblich-braun. Histologisch unterscheidet man die hellen und dunklen Hauptzellen, die wasserhellen und oxyphilen Zellen. Man nimmt an, daß die Haupt- und wasserhellen Zellen die eigentlichen hormonproduzierenden Elemente sind, während die Aufgabe der oxyphilen Zellen noch ungeklärt ist. Nach neuesten licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Roth und Munger (16) vom Massachusetts General Hospital besteht eine zyklische Aktivität der Hauptzellen. In der inaktiven Phase sind die Hauptzellen größer, enthalten viel Glykogen, einen kleinen Golgi-Apparat und relativ wenig Sekretionsgranula. Im Gegensatz dazu ist die hormonell aktive Hauptzelle kleiner mit wenig Glykogen, großem Golgi-Apparat und zahlreichen Nebenschilddrüsen-Sekretionsgranula. Nach diesen Untersuchungen ist die kleine dunkle Hauptzelle die hormonell aktive, die große helle die inaktive Form.

Die EK sezernieren das Parathormon.

Es hat zwei verschiedene Hauptangriffspunkte: es mobilisiert im Knochen das Calcium und fördert die Phosphat-Diurese. Aus diesen verschiedenen Wirkungsarten haben einige Untersucher wie Munson (32), Bogdanoff (9) und Labhart (31) geschlossen, daß es sich um zwei getrennte Hormone handeln mußte. Nach neuesten Untersuchungen hochgereinigter Extrakte haben Aurbach (4), Rasmussen (36) und Craig (37) festgestellt, daß es sich beim Parathormon um ein homogenes Hormon handelt. Es ist aufgebaut aus einer cystinfreien, unverzweigten Polypeptidkette mit Alanin als endständiger Aminosäure. Sowohl der Hypercalcämie- wie der Phosphatdiurese-Faktor sind in diesem Hormon biologisch aktiv enthalten. Das Parathormon wird nach Collip (17) zerstört durch Hitze sowie Pepsin und Trypsin, und ist daher oral wirkungslos.

Das Parathormon reguliert den Calcium- und Phosphatstoffwechsel im Körper. Seine wichtigste Funktion ist die Aufrechterhaltung des Serum-Calcium-Spiegels innerhalb bestimmter enger Grenzen, wobei die eigentliche Bedeutung bei dem ionisierten Anteil des Calciums liegt. Er beträgt nach Rose (40) etwas über 50 % des Gesamt-Serum-Calciums. Nach Uehlinger (46) besteht zwischen Calcium- und Phosphat-Ionen ein konstantes, für die Bluthomeostase maßgebliches Verhältnis, das durch folgende Formel ausgedrückt werden kann:

$$\text{Serum-Calcium mg\%} \times \text{Serum-Phosphor mg\%} = 40$$

Steigt der Serum-Calcium-Spiegel, so sinkt der Phosphat Spiegel und umgekehrt.

Um den Serum-Calcium-Spiegel in gleichbleibender Höhe zu erhalten, kann das Parathormon an verschiedenen Stellen des Körpers in den Kalkstoffwechsel eingreifen. Nach Uehlinger (46) verfügt der Körper über schnell und langsamer wirkende Ausgleichsmöglichkeiten zu diesem Zwecke. Um einen Calcium-Abfall schnell abfangen zu können, bedient sich der Körper des Calcium-Proteinats, das im Körper einerseits in dissoziierter Form, andererseits an Plasma-Eiweiß gebunden vorkommt. Zwischen ionisiertem und an Plasma-Eiweiß gebundenem Calcium besteht ein bestimmtes Verhältnis:

$$\frac{\text{Ca}^{++} \times \text{Proteinat}^{--}}{\text{Calcium-Proteinat}} = \text{konstant}$$

Fällt viel Calcium an, so wird viel Proteinat gebildet und umgekehrt. Bei völligem Mangel an Calcium-Ionen vermag ein Teil des Calcium-Proteinats in Ionen zu zerfallen.

Genügen diese sofortigen Ausgleichsmöglichkeiten nicht, so kommt als wichtigster Angriffspunkt für das Parathormon der Knochen in Frage. Zuerst wird die "stille Reserve", das heißt das an der Oberfläche des Knochens adsorbierte Calcium angegriffen, das ca. 10 % des Skelettkalks be-

trägt. Der weitere Bedarf wird aus der geformten Knochen-
substanz gedeckt (17, 18, 46). Unter dem Einfluß vermehrter
Parathormonzuführung kommt es im Knochen zu einer Vermehrung
der Osteoklasten und damit zu einem gesteigerten Knochenabbau.
Bei längerer Dauer dieses Zustandes kann damit die knochen-
aufbauende Tätigkeit der Osteoblasten nicht Schritt halten
(17).

Nach neueren Untersuchungen hat das Parathormon auch einen
wesentlichen Einfluß auf die organische Knochenmatrix. Es
depolymerisiert die Mucoproteine der Knochengrundsubstanz,
die dadurch in einen löslichen Zustand überführt werden und
weitgehend ihr Mineralbindungsvermögen verlieren (21).
Die gelösten Knochensalze treten mit den Spaltprodukten
der Mucoproteine in die Blutbahn über. Nach Engel (21)
findet man tierexperimentell nach höheren Dosen von Parat-
hormon bei der Serum-Analyse in erhöhtem Maße Mucoproteine,
z.T. fünf mal so hoch wie normal. In den Nierentubuli findet
man mikroskopisch kohlehydrathaltiges Material, das vom Muc-
protein des Serums abgeleitet ist. Einige Tubuli zeigen Zy-
linder mit großen Glykoprotein-Granula und Calcium-Carbonat-
Phosphat-Ausfällungen. Dieser Vorgang begünstigt nach Hell-
ström (28) den Vorgang der Steinbildung in der Niere beim
HPT. Die Eiweißkörper dienen als organischer Kern, um mit
den in hoher Konzentration ausgeschiedenen Knochensalzen
Nierenkonkremente zu bilden.

Ein weiterer Angriffspunkt des Parathormons im Körper ist
der Gastrointestinaltrakt. Rasmussen (36) zeigt experi-
mentell bei Ratten in vivo, daß nach Parathyreoidektomie
eine deutliche Abnahme der Calcium-Resorption aus dem Darm
erfolgt.

Alle diese Vorgänge begünstigen bei einem vermehrten Parat-
hormonangebot, sei es im Tierexperiment, sei es beim klini-
schen Bild des HPT, einen erhöhten Serum-Calcium-Spiegel.
Diese Hypercalcämie hat eine Hypercalciurie zur Folge, d.h.
eine Calcium-Ausscheidung über 200 mg im 24-Stunden-Urin.

Der zweite wichtige regulatorische Angriffspunkt des Parathormons im Körper liegt in der Beeinflussung des Phosphatstoffwechsels. Das Hormon hemmt in den proximalen Nierentubuli die Phosphatrückresorption und bewirkt dadurch eine verstärkte Phosphatdiurese. Nach Eger vollzieht sich der Einfluß des Parathormons auf die Nieren über die Phosphatasen. Eine länger dauernde Hyperphosphaturie bedingt eine Hypophosphatämie, wobei Werte unter 3 mg% als verdächtig, unter 2mg% als beweisend für einen HPT gelten.

Lange Zeit bestand die Streitfrage, wo der primäre Angriffspunkt des Parathormons zu suchen sei. Collip (17) vertrat den Standpunkt, daß der primäre Angriffspunkt im Knochen läge. Albright und seine Schüler (1,2,3) sahen ihn in der Niere am Phosphatstoffwechsel. Nach neueren tierexperimentellen Ergebnissen ist die hypercalcämische und hypophosphatämische Wirkung des Parathormons ein synergistischer Effekt, der das Calcium-Phosphor-Verhältnis konstant erhält (46).

Den Reiz zur Ausschüttung des Hormons bildet jede Erniedrigung des Serum-Calcium-Spiegels und aller Wahrscheinlichkeit nach auch eine Erhöhung des Serum-Phosphat-Spiegels sowie eine Acidose (46).

Man hat lange versucht, ein übergeordnetes Zentrum für die Tätigkeit der Nebenschilddrüsen zu finden, und hat dabei besonders an die Hypophyse gedacht. Hellström (26) lehnt beim HPT durch Adenombildung ein solch stimulierendes Zentrum ab, während er es bei der diffusen primären Hyperplasie für möglich hält, wenngleich bis jetzt kein parathyreotropes Hormon gefunden wurde. Auch Albright und Reifenstein (3) sowie Bartelheimer (5) verneinen die Existenz eines parathyreotropen Hypophysenhormons. Nach Uehlinger ist kein übergeordnetes Zentrum für die Steuerung der Parathormonausschüttung anzunehmen, da die dreifache Sicherung des Calciumstoffwechsels durch Calcium-Proteinat, mo-

bile und geformte Calciumreserve genügt, "um das hormonelle System weitgehend selbsttragend zu gestalten" (46).

C. Formen und Pathogenese des HPT

Bei der Dysfunktion der Nebenschilddrüsen handelt es sich um eine Stoffwechselerkrankung (3). Man kann zwischen einer Über- und einer Unterfunktion unterscheiden. Beim Hypoparathyreoidismus ist aus verschiedenen Ursachen zu wenig Parathormon vorhanden. Klinisch entwickelt sich durch den Hormonmangel das Bild der latenten oder akuten Tetanie. Unter HPT versteht man ein Krankheitsbild mit einer vermehrten Sekretion von Parathormon. Klinisch können wir den primären und den sekundären HPT unterscheiden.

Beim primären HPT besteht eine vermehrte Ausschüttung von Parathormon, die autonom, ohne Bedarf des Körpers, entstanden ist.

Der sekundäre HPT dagegen verdankt seine Entstehung einem erhöhten Bedarf des Körpers an Parathormon als kompensatorische Gegenmaßnahme (22). Dieses Krankheitsbild kommt vor bei einer mit Acidose verbundenen Nierenerkrankung, bei Knochenerkrankungen (Osteomalacie, Rachitis, Milkman-Syndrom), bei Störungen der gastrointestinalen Calciumaufnahme im Gefolge von Sprue, Coeliakie, Pankreatitis oder bei vermehrtem Hormonbedarf in der Gravidität und im Wochenbett.

Als Anpassung an gesteigerten Parathormonbedarf reagieren die EK mit einer diffusen Hyperplasie.

Der HPT verläuft in der Regel chronisch und zeigt eine fortschreitende Tendenz. Es gibt aber ganz akut verlaufende Formen, die dann als "akuter HPT" bezeichnet werden. In der Weltliteratur sind bisher 15 solche Fälle beschrieben worden (41). Die Symptome sind starke Oberbauchschmerzen,

unstillbares Erbrechen, Bluteindickung und Exsikkose mit daraus resultierendem Kreislaufkollaps (5,17,18). Ferner besteht eine Oligo - bis Anurie mit völliger Niereninsuffizienz. Bei Blutcalciumwerten, die über 17 mg% liegen, kommt es zu einer abnormen Kalkausfällung nicht nur in der Niere, sondern in fast allen Organen wie im Myocard, Gefäßsystem, Lunge, Magen Pankreas und Leber. Der Exitus erfolgt schließlich im Coma, im "chemischen Tod", wie Reifenstein es genannt hat (3).

Die häufigste Ursache des primären HPT ist das solitary Adenom. Seltener sind multiple Adenome, ein Carcinom oder eine diffuse primäre Hyperplasie. Über die prozentuale Verteilung der einzelnen Krankheitsursachen orientiert folgende Tabelle.

Tabelle 1

	Albright 50 Fälle	Black 207 F.	Hellström 138 Fälle	Cope 230 F.
Einzelnes Adenom der EK	82 %	86 %	85 %	79,5 %
Multiple Adenome der EK	6 %	5,5 %	5 %	14 %
Primäre Hyperplasie der EK	12 %	7 %	12,4 %	13 %
Carcinom der EK		1 %	<1 %	4 %

Heute besteht die Theorie, daß kleine Adenome häufiger Nierenkomplikationen hervorrufen, während große Adenome öfter mit deutlicher Hypercalcämie und Knochenveränderungen verbunden sind (26). Eine Beziehung zwischen Adenomgröße und Schwere des Krankheitsbildes wird heute abgelehnt. Man hat gerade in großen Adenomen hormonell nicht funktionstüchtiges Gewebe sowie Blutungsherde und Nekrosen gefunden, die als Ursache für einige scheinbare Spontanheilungen angesehen werden.

Multiple Adenome der EK, in seltenen Fällen vergesellschaftet mit Adenomen anderer endokriner Drüsen, kommen in ca. 4 - 10% vor (26,29, 39,41). Bei den Adenomen anderer endokriner Drüsen handelt es sich meist um Inselzelladenome des Pankreas, um Hypophysenadenome und seltener um Adenome der Nebennieren. Da solche Fälle oft in familiärer Häufung vorkommen, besteht wahrscheinlich keine Abhängigkeit vom Hypophysenvorderlappen, sondern es handelt sich um eine genetisch bedingte Neigung zur Adenombildung.

Die primäre diffuse Hyperplasie betrifft alle EK, wobei die Drüsen entweder nur noch aus sehr großen wasserhellen Zellen bestehen (nach Hellström und Ivemark in 9,4 % ihrer Fälle), oder praktisch nur noch aus Hauptzellen (3 %) (29). Wasserhelle Zellhyperplasie, die nach Cope (19) die mildere Verlaufsform darstellt, besteht in 6,5 % seiner Fälle, Hauptzellhyperplasie in 6 %. Wasserhelle Zellhyperplasie tritt meist bei Nierenveränderungen auf. Man rechnet, daß 7 - 13 % aller Fälle von primärem HPT durch eine primäre Hyperplasie der EK entstehen (3,6, 19,26,29).

Das Parathyreoidea-Carcinom kommt relativ selten vor und metastasiert spät. Man findet die Metastasen dann in den regionären Lymphknoten, in Lunge, Leber und Milz.

Cope (19) beschreibt die Carcinome als weiß und hart, von einem Entzündungsherd umgeben. Hellner (25) erwähnt einen Fall, wo ein Sarcom an der Stelle eines alten, entfernten, benignen EK-Tumors entstanden war.

D. Symptomatologie des primären HPT

Die Symptomatologie läßt sich auf Grund der pathophysiologischen Überlegungen verstehen. Die Symptome sind mannigfaltig und brauchen nicht immer gleichzeitig alle vorhanden zu sein.

Neben Allgemeinsymptomen wie Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme lassen sich die leichte Ermüdbarkeit, das Mattigkeitsgefühl und die Hypotonie der quergestreiften und glatten Muskulatur, die in schweren Fällen bis zur fastvölligen Bewegungsunfähigkeit führen kann, durch die Hypercalcämie-bedingte herabgesetzte neuromuskuläre Erregbarkeit erklären. Ferner findet sich im EKG eine Verkürzung der QT-Zeit. Häufig besteht auch eine vermehrte Thrombose-Neigung (5). Eine Bandkeratitis und Kalkeinlagerungen in der Conjunctiva werden beobachtet.

Die bei primären HPT immer vorkommende Hyper-Phosphat- und Hypercalciurie bedingen häufig eine Urolithiasis und/oder eine Nephrocalcinose. Nach Seidel-Schmiedt (41) kommt die Nephrolithiasis in 80 - 88 % aller Fälle von primärem HPT vor. Häufig ist sie doppelseitig und verläuft in Schüben. Auch Hellström teilt mit, daß unter seinen Patienten heute die Nierenveränderungen mit und ohne Skelettbeteiligung im Gegensatz zu früher mit 86 % den Hauptanteil bilden (28).

Nach Albright und Reifenstein (3) sowie Black (6) sind Nierensteinerkrankungen in 5 % durch einen primären HPT bedingt, nach Borm in 3,7 %, nach Cope sogar bis zu 10 %. Bei den rezidivierenden Nierensteinleiden ist ein primärer HPT in 9 % die Ursache, nach Black (6) sogar in 15 %.

Eine Nephrocalcinose entsteht nach Hellner (25) in 40 % der Fälle durch einen primären HPT. Als erstes Zeichen einer beginnenden Nierenschädigung treten in fast allen

Fällen von primärem HPT eine Polyurie und Polydipsie sowie eine Hyposthenurie auf (28). Durch das Überangebot von Parathormon entsteht eine toxische Schädigung des Tubulusepithels mit Nekrosen (20).

Röntgenologisch sind häufig Nierenveränderungen vor einer Nebenschilddrüsenoperation nicht zu erfassen, während das postoperative Auftreten einer Hypertension, einer Urämie sowie autoptische Befunde das Vorliegen einer weitgehenden präoperativen Nierenschädigung beweisen. Nach Hellström und Ivemark (29) besteht eine schwere Niereninsuffizienz bei 47 % ihrer Patienten ohne röntgenologisch nachweisbare renale Verkalkungen. Wird die Diagnose des primären HPT schon kurze Zeit nach dem Auftreten der ersten Nierenerscheinungen gestellt, so sind nach Hellström und Bartelheimer (28, 5) diese Veränderungen nur "funktionell bedingt und reversibel."

Bei längerer Dauer der ursächlichen Erkrankung aber sind diese Veränderungen "strukturell bedingt und werden permanent oder progressiv" (28), auch wenn der Zustand des HPT behoben ist. Zu einer erfolgreichen chirurgischen Behandlung ist es zu spät, "wenn zum tubulären der glomeruläre Schaden hinzugekommen ist." (5) Daher ist der Nierenschaden das schwerwiegendste Symptom beim HPT, und sein Ausmaß zum Zeitpunkt der Operation entscheidend für die spätere Prognose. Das Schicksal der Patienten mit primärem HPT steht und fällt also mit der Frühdiagnose.

Im Skelettsystem erfolgt normalerweise ein ständiger Knochenan- und -abbau. Wie Labhart (31) mitteilt, haben Versuche mit radioaktivem Ca ergeben, daß innerhalb von 45 Stunden 50 % des Skelettkalkes gegen Ca-Ionen des Blutes ausgetauscht werden. Der Ionenaustausch erfolgt nicht nur an der Oberfläche der Spongiosa-Bälkchen, sondern auch in der Außenschicht jedes Einzelkristalls (46).

Eine langdauernde erhöhte Parathormonzufuhr bedingt eine charakteristische Veränderung des histologischen und rönt-

genologischen Knochenbildes.

Histologisch kommt es besonders zu einer starken Vermehrung der Osteoklasten, und dadurch zu einem erhöhten Knochenabbau (17). Kompensatorisch bilden die Osteoblasten die für stark aktivierten Knochenumbau charakteristischen Zellreihen. Als Zeichen der vermehrten Osteoblastentätigkeit findet sich in diesen Fällen eine mehr oder weniger starke Erhöhung der alkalischen Serum- Phosphatase.

Neben diesen histologisch sichtbaren Veränderungen im Knochenbild treten nach langdauernder erhöhter Zufuhr von Parathormon auch charakteristische röntgenologische Veränderungen auf. Das ausgeprägteste Bild ist das der Osteodystrophia fibrosa cystica generalisata, die erstmalig 1891 von v. Recklinghausen beschrieben wurde. Es gehören zu diesem Krankheitsbild eine generalisierte Osteoporose, eine fibröse Umwandlung des Markraumes sowie Knochencysten und "braune Tumoren". Im Bereich dieser Cysten und Osteoklastome können leicht Spontanfrakturen auftreten. Infolge von Wirbeleinbrüchen und Fischwirbelbildung sinkt die Wirbelsäule zusammen. Das Ergebnis ist eine Kyphoskoliose, die eine auffallende Größenabnahme der Patienten hervorruft. Zum Krankheitsbild gehören ferner unbestimmte "rheumatische" Schmerzen, die besonders nachts auftreten.

Pathognomonisch für primären HPT sind röntgenologisch sichtbare subperiostale Resorptionsbezirke an den Metacarpalien und Phalangen der Finger, osteolytische Vorgänge an den Fingerendgliedern, (Pseudotrommelschlegelfinger), Mottefraß-ähnliche Resorptionsbezirke am im übrigen wie Milchglas wirkenden Schädel, Schwinden der Lamina dura der Zahnalveolen.

Nach St. Goar deuten unspezifische gastrointestinale Beschwerden oft als erster Hinweis auf das Vorliegen eines HPT hin (23). Bei 35 % seiner Patienten beobachtet er häufiges Erbrechen ohne ausreichende Erklärung, eine Anorexie

mit auffallendem Gewichtsverlust und starke Obstipation. Auch Hellström (26) gibt gastrointestinale Störungen infolge von HPT bei 18 % seiner Patienten an. Dabei handelt es sich um das Auftreten eines Ulcus duodeni in 14 % seiner Fälle. Davon sind die Männer 5 mal häufiger betroffen als die Frauen. In einer späteren Arbeit (27) gibt er die Zahl der an Ulcus erkrankten Männer sogar mit 33 %, die der Frauen mit 5 % an. Auch Bogdanoff (9) teilt gastrointestinale Beschwerden als charakteristisch für das Krankheitsbild des HPT mit, die nach erfolgreicher Operation verschwinden. Hellner (25) hält ebenfalls gastrointestinale Krankheitserscheinungen für ein wichtiges Frühsymptom, bei dem man immer an den HPT denken sollte. Nach Otterjann (34) ist eine kausale Beziehung zwischen Ulcus pepticum und HPT anzunehmen, wobei er als ulcus-auslösenden Faktor die Hypercalcämie ansieht. Nach seinen Beobachtungen besteht bei einem Serum-Calcium-Spiegel unter 7mg% eine Anacidität, zwischen 7 und 12 mg% eine normale Sekretion. Bei Werten über 12 - 18 mg% findet er eine deutliche Steigerung der Säure- und Magensaftsekretion. Im Selbstversuch stellt er bei einer intravenösen Infusion von 1080 mg Calcium-Glukonat eine Erhöhung seines Serum-Calcium-Spiegels auf 18 mg% fest, und eine gleichzeitige sehr deutliche Hyperacidität und Hypersekretion. Nach seinen Erfahrungen heilt ein Ulcus nach einer EK-Adenom-Entfernung ab, und die Säurewerte normalisieren sich. Gleichzeitig führt Ottenjann (33) an, daß in den letzten 5 Jahren 27 Fälle von Pankreatitis bei einem HPT beschrieben worden sind. Nach seiner Auffassung führt die Hypercalcämie zu Calciumausfällungen in den Ausführungsgängen besonders der Organe mit alkalischer Sekretion. So kann durch eine Sekretstauung eine Pankreatitis entstehen. Er fordert in jedem Falle von therapieresistentem Ulcus, chronisch rezidivierender Pankreatitis und hartnäckiger Obstipation Routineuntersuchungen von Calcium und Phosphor.

Viel zu wenig beachtet werden psychische Störungen, die im Gefolge von einem HPT auftreten können. Nach Bogdonoff (9) sind Depressionen und Reizbarkeit mit gleichzeitiger Händelsucht typische Erscheinungen eines HPT. Nach Hellner (25) sind paranoide Wesensveränderungen sowie Unruhe, Angstzustände, Depressionen, Konzentrationsschwäche und Zanksucht zu beobachten, die sich nach einer erfolgreichen Operation allmählich zurückbilden. Ottenjann (33) findet meist depressive, seltener paranoide Züge; bei einem Serum-Calcium-Spiegel über 18 mg% Somnolenz bis Coma. Cope (19) erwähnt zunehmende Merkfähigkeit und Konfusion als psychische Erscheinungen beim HPT. Auch vorübergehende Anfälle von Halbseitenlähmung bei zwei Patienten sieht er als Folge des HPT an.

Eine Tabelle von Cope (19) zeigt übersichtlich die prozentuale Verteilung der einzelnen Krankheitssymptome:

Tabelle 2

Krankheitserscheinungen bei 230 Fällen von HPT am
Massachusetts General Hospital, Boston

<u>Krankheitserscheinungen</u>	<u>%-Zahl</u>	<u>Anzahl der Fälle</u>
Knochenerkrankungen	27	63
Nierensteine	57	130
Ulcus pepticum	8	19
Pankreatitis	2	4
Müdigkeit	2	4
Hypertonie	1	3
Geistige Beeinträchtigung	1	2
Störungen des Zentralnervensystems	1	3
Keine Symptome	1	2

E. Diagnostische Untersuchungsmethoden des HPT

Die klinische Diagnose des primären HPT wird gesichert durch verschiedene Testverfahren.

Urinuntersuchungen

Die einfachste, auch in der Praxis leicht durchzuführende Probe ist die Prüfung des Harns auf seinen Calciumgehalt mittels der Sulkowitsch-Probe. Sie gibt allerdings nur einen groben, nicht immer zuverlässigen Hinweis. Bei der Sulkowitsch-Probe fällt Calcium als Calciumoxalat aus. Tritt keine Trübung auf, ist mit großer Wahrscheinlichkeit ein Serum-Calcium-Wert unter 7,5 mg% anzunehmen. Normal ist eine leichte Trübung. Bei starker Trübung des Urins muß man an HPT denken.

Ferner wird die Calcium-Ausscheidung im Urin nach calciumarmer Diät bestimmt. Werte über 200 mg im 24-Stunden-Harn gelten als pathologisch. Wichtig ist, daß diese Hypercalciurie auch nach calciumfreier Kost bestehen bleibt (46).

Die durchschnittliche normale Phosphor-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin beträgt um 500 mg nach Borm. Höhere Werte sprechen für eine Hyperphosphaturie im Sinne eines HPT.

Blutuntersuchungen

Von größter Wichtigkeit für die Diagnose ist die Bestimmung des Serum-Calcium-Spiegels. Zur Vermeidung von diagnostischen Irrtümern muß sowohl die Serum-Calcium- wie die Serum-Phosphatbestimmung mehrmals nüchtern wiederholt werden. Ein Serum-Calcium-Wert von 9 - 11 % mg% gilt lehrbuchmäßig als normal. Black und Borm (6,11,12) sehen nach ihren Erfahrungen dagegen schon jede Erhöhung des Serum-Calcium-Spiegels über 10,5 mg% als verdächtig für einen

HPT an. Wichtig bei der Serum-Calcium-Bestimmung ist die gleichzeitige Bestimmung des Serum-Eiweisses, da 50 % des Serum-Calciums an Eiweiß gebunden und 50 % ionisiert sind.

Beim Serum-Phosphat-Spiegel gehen die Ansichten über die Normwerte bei den verschiedenen Untersuchern auseinander. Albright (2) sieht Werte von 2,7 - 3,7 mg% als Norm an. Borm (11) läßt Werte zwischen 2,8 - 4,5 mg% noch als normal gelten. Heute werden Werte unter 3 mg% als verdächtig, und unter 2 mg% als beweisend für das Vorliegen eines HPT angesehen.

Um beim primären HPT rein renale von ossären Verlaufsformen abgrenzen zu können, ist die Bestimmung der alkalischen Serum-Phosphatase wichtig. Sie ist nur im Falle schwerer Skelettveränderungen erhöht. Als Normalwerte gelten 3 - 5 Bodansky-E. oder 6 - 10 King-Armstrong-E. oder 0,9 - 4,1 m Mol-E.

Nierenfunktionsprüfungen

Wichtig für die Diagnose und vor allem für die Prognose sind die Funktionsprüfungen der Nieren. Besonders aufschlußreich ist der einfach durchzuführende Verdünnungs- und Konzentrationsversuch nach Volhard. Eine Konzentrationsfähigkeit mit einem spezifischen Gewicht des Harns unter 1020 spricht nach Hellström und Borm für einen Nierenschaden; desgleichen Rest-N-Werte über 40 mg%. Eine Alkalireserve des Blutes unter 50 Vol. % weist auf eine Acidose hin und ist ebenfalls verdächtig auf einen Nierenschaden. Frühsymptome einer beginnenden Niereninsuffizienz sind die schon erwähnte Polyurie und Polydipsie.

Als Funktionsproben zum Nachweis eines HPT sind noch verschiedene andere Testmethoden entwickelt worden, deren Wert allerdings umstritten ist (29).

Das Prinzip des Hypercalcämietestes nach Howard, Hopkins und Connor beruht darauf, daß eine durch Calciuminfusion

künstliche herbeigeführte Hypercalcämie die normale Sekretion der EK drosselt. Die Folge der verminderten Parathormonausschüttung ist das Absinken der Phosphat-Ausscheidung im Urin, und ein Anstieg des Phosphatspiegels im Serum. Die errechneten Werte werden in Kurven eingetragen, die für Eu-, Hypo- und Hyperparathyreoidismus charakteristisch sein sollen. Borm (12) konnte nach seinen Mitteilungen allerdings solche verschiedenen Kurven auch bei Patienten ohne Nebenschilddrüsenerkrankungen erzielen.

Bei dem Phosphor-Rückresorptionstest nach Schaaf und Kyle, modifiziert nach Borm, handelt es sich um einen Clearance-Test. Phosphor und Kreatinin werden im Blut bestimmt, und die tubuläre Rückresorption (TRP) wird nach folgender Formel berechnet:

$$TRP = 1 - \frac{UP \times SC}{UC \times SP}$$

Normalerweise beträgt die TRP 91,3 % mit einer Standardabweichung von 3,3 % (42). Nach den Erfahrungen von Borm (11) liegen die Werte der TRP zwischen 86 - 94 %. Beim HPT tritt eine deutliche Erniedrigung dieser Werte ein. Die tubuläre Phosphat-Rückresorption beträgt hier im Durchschnitt 58 % (42). Nach erfolgreicher Operation tritt oft eine überschießende Phosphor-Rückresorption von 97 - 100 % ein (41, 42).

Der Phosphorentziehungstest nach Talbot und Reifenstein ist ein weiterer Test zur Prüfung der EK-Funktion. Als Prinzip gilt, daß beim Gesunden die Erhöhung der Phosphorzufuhr eine Erhöhung der Phosphatdiurese zur Folge hat und umgekehrt, da die Anpassung des Mineralstoffwechsels an die äußeren gegebenen Verhältnisse durch eine Drosselung bzw. Steigerung der EK-Aktivität gewährleistet wird. In der Ausführung werden während 3 - 6 Tagen bei phosphorarmer Diät nach Wells in Abständen Serum-Calcium, Serum-Phosphor und der 24-Stunden-Urin-Phosphor bestimmt. Beim

Gesunden bleibt der Serum-Calcium-Spiegel unverändert, das Serum-Phosphor bleibt unverändert oder steigt wenig an, und die Phosphat-Ausscheidung im Urin wird stark reduziert. Beim HPT dagegen kommt es zu einem weiteren Ansteigen des Serum-Calciums und einem weiteren Abfall des Serum-Phosphors, während die Phosphatdiurese unverändert hoch bleibt. Dies bedeutet, daß die für den primären HPT typischen Blutveränderungen in verstärktem Maße zum Ausdruck gebracht werden.

Knochenbiopsie

Von diagnostischer Bedeutung kann die Knochenbiopsie sein, die am günstigsten am Beckenkamm ausgeführt wird. Die histologische Untersuchung des gewonnenen Materials erlaubt eine Beurteilung der Knochenstruktur und gibt Hinweise auf das Vorliegen einer Osteoporose, einer Osteomalacie oder einer Osteodystrophia fibrosa generalisata. Daraus können Rückschlüsse auf das Vorliegen eines primären oder sekundären HPT gezogen werden. Da die Knochenbiopsie auch Einblicke in die Beschaffenheit des Eiweißgrundgerüsts ermöglicht, hält Bartelheimer die Knochenbiopsie für ergiebiger als Röntgenuntersuchungen des Knochens (5).

Angiographie

Um das chirurgische Vorgehen zu erleichtern, hat man versucht, Maßnahmen zur Darstellung eines EK-Tumors zu entwickeln. Von der anatomischen Tatsache ausgehend, daß die EK von der A.thyreoidea caudalis versorgt werden, und zwar jedes mit einer speziellen kleinen Arterie, die mehr oder weniger lang zum Hilus der Drüse führt, hat Seldinger (43) eine arteriographische Methode zur Darstellung von Adenomen entwickelt. In einigen Fällen ist es dadurch gelungen, Adenome präoperativ zu erkennen, doch hat sich die Methode in der Mehrzahl der Fälle nicht bewährt. Hellner (25) hat arteriographische Darstellungen vom

Operationsfeld aus durchgeführt, doch auch nicht immer mit dem gewünschten Erfolg. Man hat ferner versucht, durch Kontrastfüllung des Ösophagus Lageveränderungen desselben festzustellen, um daraus auf die Lage eines Adenoms zu schließen. Doch hat sich auch diese Methode nur bei sehr großen Adenomen in Einzelfällen bewährt, so daß man bis heute keine Möglichkeit hat, die Lage eines Adenoms vor der Operation sicher festzustellen.

Röntgenuntersuchungen

Ein wichtiges Hilfsmittel zur Erkennung eines HPT sind Röntgenuntersuchungen von Nieren und **Skelett**.

Vorhandene solitäre oder multiple Nierenkonkremente lassen sich bei der Leer- oder Kontrastaufnahme der Nieren mit Sicherheit feststellen. (Abb. 1)

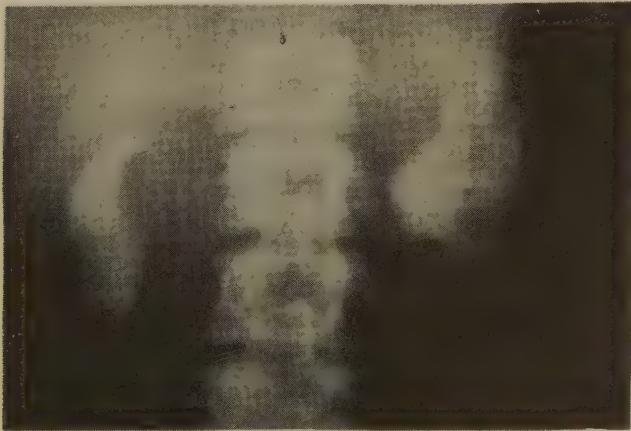


Abb. 1 Rezidiv-Nierensteine

Schwieriger ist die Diagnose der Nephrocalcinose, da die eingelagerten Kalkstippchen im Nierenparenchym im Anfangsstadium röntgenologisch oft nicht in Erscheinung

treten. Hellström und Ivemark (29) schlagen darum im Verdachtsfalle zur Klärung der Diagnose die Nierenbiopsie vor.



Abb. 2 Subperiostale Knochenresorption der Metacarpalien und Phalangen der Hände

Nur bei langjährigem Bestehen der Krankheit wird man röntgenologisch nachweisbare Veränderungen der Knochen finden. In voll ausgebildeten Fällen äußern sich diese in einer generalisierten Osteoporose sowie in den pathognomonisch zu bewertenden Knochenveränderungen an den schon erwähnten **Prädilektionsstellen** der Finger, des Schädels und der Zähne. Aufschlußreich für die Diagnose sind ferner corticale Cystenbildungen im Ober- und Unterkiefer, an den Enden der langen Röhrenknochen, besonders des Femurs, sowie Veränderungen der Wirbelsäule und des Beckens. Bei der Röntgenuntersuchung der Knochen ist allerdings zu beachten, daß Veränderungen erst

bei einer Demineralisierung von mindestens 10 % zu erfassen sind.

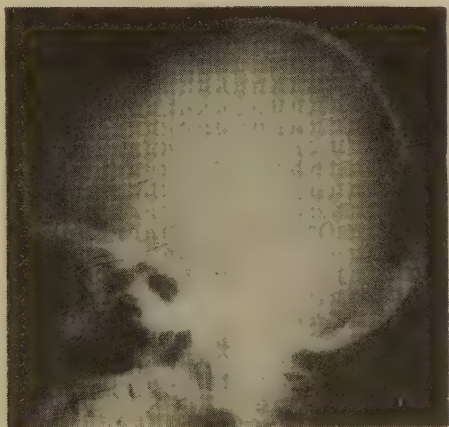


Abb. 3 Mottenfraßähnliche Knochenresorption am Schädel



Abb. 4
Knochenresorption und Cystenbildung am Schädel

F. Differentialdiagnostik

Zur Abgrenzung des primären HPT kommen differentialdiagnostisch folgende andere Erkrankungen in Frage:

Osteoporose anderer Genese,
Osteomalacie und Rachitis,
Ostitis fibrosa disseminata (M. Albright),
Ostitis deformans (M. Paget),
multiple Myelome,
maligne Knochenmetastasen,
Vitamin-D-Hypervitaminose,
Boecksches Sarcoid,
idiopathische Hypercalciurie.

Osteoporose

Pathogenetisch ist die Hauptursache der Osteoporose die mangelnde Bildung von Knochengrundsubstanz, die unter den verschiedensten Bedingungen vorkommen kann. Sie ist nach Albright und Reifenstein (3) eine Gewebe- (Eiweiß)-stoffwechselerkrankung und nicht eine Erkrankung des Mineralstoffwechsels. Die Serum-Calcium- und Phosphatwerte sind dabei gewöhnlich normal, die alkalische Phosphatase nicht erhöht. Die Ursachen für das Auftreten einer Osteoporose können sehr mannigfaltig sein.

Die Inaktivitätsosteoporose, wie sie z.B. als Folge von Frakturen oder Poliomyelitis auftritt, wird durch mangelnde mechanische Beanspruchung des Knochens verursacht. Es tritt ein Nachlassen der Osteoblastentätigkeit ein, wodurch es zu einem fortlaufenden Knochenschwund mit mangelndem Neuaufbau kommt. Dadurch kann eine erhebliche Hypercalciurie entstehen, die bei längerer Dauer zur Nierensteinbildung führen kann.

Die Altersosteoporose dürfte unter ähnlichen Bedingungen wie die Inaktivitätsosteoporose zustande kommen durch mangelnde mechanische Beanspruchung der Knochen.

Die Osteoporose im Postklimakterium wird verursacht durch einen Mangel an Östrogenen. Der Phosphorspiegel liegt hier an der oberen Grenze der Norm (3).

Bei der Osteoporose durch Eiweißmangelernährung spielt die unzureichende Bildung der organischen Knochenmatrix eine große Rolle. Der Eiweißmangel kann verursacht werden durch gastrointestinale Störungen wie eine Achylia gastrica, Zustand nach Magenresektion o. ä. Auch langdauernde Thyreotoxikosen mit ihrem vermehrten Eiweißbedarf können eine solche Form der Osteoporose hervorrufen.

Eine Osteoporose durch Vitamin-C-Mangel tritt am deutlichsten beim Krankheitsbild des Skorbut auf. Durch das Fehlen von Ascorbinsäure kommt es zum mangelnden Collagenaufbau im fibrösen Gewebe, besonders in der Matrix der Knochen und Zähne.

Die Osteoporose beim M. Cushing entsteht durch ein Überangebot von Nebennierenrinden-Hormonen. Sie hemmen die Bildung von Eiweiß aus den vorhandenen Aminosäuren und haben dadurch eine antianabole Wirkung.

Osteomalacie

Die Erkrankung wird hervorgerufen durch einen Mangel an Phosphor- und Calciumsalzen, um aus dem reichlich gebildeten Osteoid regulären Knochen zu bilden. Wir finden einen normalen oder niedrigen Serum-Calcium-und-Phosphatspiegel, und als Folge vermehrter Osteoblastentätigkeit eine Erhöhung der alkalischen Serum-Phosphatase. Die häufigste Ursache der Osteomalacie ist ein Vitamin-D-Mangel wie bei Kindern mit Rachitis. Ferner finden wir eine Osteomalacie bei Vitamin-D-Resistenz, wobei nur abnorm hohe Gaben von Vitamin D die vermehrte Ausscheidung von Calcium in den Darm verringern können. Auch bei einer Vit.D-Hypovitaminose durch Steatorrhoe kann eine Osteomalacie entstehen. Das **fettlösliche** Vit. D wird in diesem Falle nicht resorbiert, wie es bei Sprue, Cöliakie und chronischer Pankreatitis vorkommt.

Eine renale Acidose im Gefolge einer tubulären Niereninsuffizienz kann ebenfalls zur Osteomalacie führen. Durch eine Schädigung der distalen Tubulusabschnitte wird die Sekretion von H- und NH_3 -Ionen herabgesetzt. So können saure Radikale (Cl, Sulfat, Phosphat) hauptsächlich nur noch als Calcium-Verbindungen ausgeschieden werden. Der Ersatz von H und NH_3 durch Ca führt zur fortschreitenden Hypercalciurie. Die dadurch bedingte Senkung des Serum-Calcium-Spiegels ruft kompensatorisch eine Hyperplasie der EK hervor. Die Mehrproduktion von Parathormon führt einerseits zur Erhaltung eines ausreichenden Calcium-Spiegels, bedingt andererseits aber durch vermehrte Phosphatdiurese eine Hypophosphatämie. Der Mangel an den zur Knochenbildung notwendigen Salzen führt hier zur Osteomalacie.

Ostitis fibrosa disseminata (M. Albright)

Diese nicht sehr häufige Erkrankung zeichnet sich durch nicht generalisierte Knochenläsionen aus, die unilateral oder segmental angeordnet sein können. Ferner finden sich bräunliche Hautpigmentationen, oft der Anordnung der Knochenläsionen entsprechend, und eine endokrine Dysfunktion, die sich bei Mädchen als Pubertas præcox äußert.

Ostitis deformans (M. Paget)

Im Gegensatz zum HPT, der eine generalisierte Knochenbeteiligung zeigt, sind bei der Ostitis deformans trotz oft großer Ausdehnung die Knochenveränderungen lokalisiert. Im histologischen Bild findet sich große Ähnlichkeit mit der Osteodystrophia fibrosa generalisata, doch findet man röntgenologisch immer Zonen normalen Knochens neben Zonen der Knochendestruktion und neben Gebieten übermäßigen Knochenwachstums. Die Serum-Calcium- und die Serum-Phosphorwerte sind meist normal, die alkalische Phosphatase ist fast immer stark erhöht.

Multiple Myelome

Man findet röntgenologisch circumscripte Knochendefekte ohne generalisierte Skelettbeteiligung. Differentialdiagnostisch findet man im Urin Bence-Jones-Eiweißkörper, im Blut Plasmazellen und Hyperglobulinämie.

Maligne Knochenmetastasen

Hier sind die Serum-Calcium-Werte meist hoch, Phosphor aber normal. Die alkalische Serumphosphatase ist bei Knochenmetastasen meist erhöht. Man findet aber auch bei malignen Tumoren ohne Knochenbeteiligung eine Erhöhung des Serum-Calcium-Spiegels, besonders beim Carcinom der Mamma, der Ovarien und beim Hypernephrom.

D-Hypervitaminose

Sie kann auftreten nach Überdosierung von Vit.D. Als klinische Manifestation findet man Anorexie, Obstipation, Polyurie und -dipsie, Hypercalcämie und Hypercalciurie, im Gegensatz zum HPT aber meist eine Hyperphosphatämie.

Boecksches Sarcoid

Bei dieser Erkrankung können ebenfalls eine Hypercalcämie und erhöhte alkalische Phosphatasewerte vorhanden sein. Daneben findet man aber eine Hyperprotein- und -globulinämie. Die Knochenläsionen sind meist nur an Händen und Füßen vorhanden und zeigen scharf begrenzte Konturen. Die Krankheitserscheinungen sprechen im Gegensatz zum HPT gut auf Cortison an.

Die idiopathische Hypercalciurie

Ihre Ursache ist unbekannt. Sie tritt im Gegensatz zum HPT ohne Hypercalcämie auf, und ist die häufigste Ursache für Nierensteinerkrankungen.

G. Chirurgische Behandlung und postoperative Therapie

Das Mittel der Wahl in der Behandlung des primären HPT ist die Operation. Alle Autoren sind sich darüber einig, daß weder eine internistische Behandlung noch eine Röntgenbestrahlung der EK Aussicht auf einen Dauererfolg haben.

Die moderne chirurgische Behandlung sieht von jeder präoperativen Medikation mit Gaben von Calcium, Phosphor, AT 10 oder Parathormon ab. Man hat früher bei schwerer Skelettbeteiligung angenommen, daß große Calciumgaben das Krankheitsbild bessern könnten. Man hat dadurch aber oft nur erreicht, daß die bestehende Hypercalcämie noch erhöht wurde, so daß es zu dem lebensbedrohlichen Bild des akuten HPT kam (3). Kontraindiziert sind ferner jede Immobilisierung sowie jede vorherige Nierenoperation aus nicht vitaler Indikation, da hierdurch vermehrte Konkrementbildung durch Infektion möglich wird (41).

Von größter Wichtigkeit für den Chirurgen ist die Kenntnis der Lage der normalen oder veränderten EK. Der Mensch hat üblicherweise 4 Nebenschilddrüsen. Nach Lachart (31) wurden unter 450 Autopsien in 50 Fällen mehr als 4 EK gefunden, in seltenen Fällen 8 - 12 Drüsen. Lageveränderungen der EK erklären sich z.T. aus der Entwicklungsgeschichte dieser Organe. Während die beiden oberen EK von der 4. Kiemenbogentasche ausgehen, entstammen die beiden unteren der 3. Kiemenbogentasche. Außer durch entwicklungsgeschichtlich bedingte Verlagerungen kann vor allem eine vergrößerte Drüse auch durch den intrathorakalen Sog ins obere Mediastinum herabgezogen werden, in seltenen Fällen bis zum Pericard oder bis zur Lungenwurzel (19). Cope beschreibt, daß die oberen EK etwas größer sind als die unteren, die dafür eine etwas intensiver gelbe Farbe haben. Die unteren haben ein viel größeres Verbreitungsgebiet.

Black (6) ist der Meinung, daß "90 % der oberen Drüsen gefunden werden oberhalb des unteren Drittels der Schilddrüse an ihrer hinteren oder medialen Fläche". 95 % der unteren Drüsen liegen nach Black "in unmittelbarer Nachbarschaft der unteren Pole der Glandula thyreoides und in 3 % drei bis sechs cm unterhalb dieser Pole". Nach Black und Zimmer (7) liegen ca. 1 % der Adenome intrathyreoidal, nach Hellström (26) 2 - 4 %. Innerhalb der Thymusdrüse liegen nach Cope (19) 10 % der Adenome. Die Lage im oberen Mediastinum wird von Wanke (47) und Hellström (29) mit ca. 10% angegeben, während Black eine Mediastinotomie nur in weniger als 2 % für notwendig hält. Bei atypischer Lokalisation können die Adenome zwischen A.Carotis und Larynx, im Raum zwischen Trachea und Ösophagus oder im retroösophagealen Raum liegen (29, 39).

Wichtig für das Auffinden eines EK-Adenoms ist die Tatsache, daß alle Nebenschilddrüsen an einem Gefäßstiel befestigt sind. Auch verlagerte Adenome können unter Verfolgung des kürzeren oder längeren Gefäßstieles leichter gefunden werden (19, 39). Die Größe der gefundenen Adenome schwankt zwischen 25 mg und 120 g (7, 39). Nach Black (6) bietet gerade der besonders kleine Umfang mancher Adenome die größte Schwierigkeit.

Von allen Autoren wird die systematische Suche nach Adenomen bei allen 4 EK während der Operation gefordert. Auch wenn ein stark vergrößertes EK dem Chirurgen auf den ersten Blick als wahrscheinliche Ursache der Erkrankung erscheint, soll er sich nach allgemeiner Auffassung nicht mit dessen operativer Entfernung begnügen, sondern methodisch weiter explorieren, ob noch ein zweites Adenom vorhanden ist. Zur Sicherung der Diagnose müssen während der Operation histologische Untersuchungen von verdächtigem Gewebe durchgeführt werden, da bei sehr kleinen Adenomen Verwechselungen mit anderem Gewebe durchaus im Bereich der Möglichkeit liegen. Empfohlen wird im Bedarfsfalle eine Probeexcision aus einem EK, um eine primäre Hyperplasie festzustellen. Werden

die EK nicht an normaler Stelle gefunden, so muß weiter in der Umgebung gesucht werden zwischen Larynx und Carotis, hinter Ösophagus und Trachea. Da nach Hellström und Black 90 - 95 % der Parathyreoidea-Adenome in der Halsregion liegen, so ist die Wahrscheinlichkeit, sie nach sorgfältiger Exploration auch bei atypischer Lokalisation dort zu finden, sehr groß. Bei anormaler Lage ist auch stets an einen Einschluß des Adenoms in die Schilddrüse (2 - 4 %) oder in die Thymusdrüse zu denken (nach Cope 10 %). Deshalb empfehlen verschiedene Autoren eine subtotale Resektion der Schilddrüse, wenn sich an anderer Stelle ein Adenom nicht finden läßt. Kann auch bei sorgfältigstem Suchen ein Adenom in der Halsregion nicht gefunden werden, so muß nach Ansicht fast aller Chirurgen in einer zweiten Sitzung eine Mediastinotomie durchgeführt werden, und das vordere und hintere obere Mediastinum untersucht werden. Nur Rienhoff (39) rät, bei erfolgloser Exploration in der Halsregion die Mediastinotomie sofort anzuschließen.

Wenn es sich um eine diffuse Vergrößerung aller EK bei primärer Hyperplasie handelt, erfolgt die subtotale Resektion alles hyperplastischen Gewebes bis auf einen gut durchbluteten Rest von ca. 200 mg (6, 19, 26), um die Gefahr einer postoperativen Tetanie nach Möglichkeit auszuschließen. Bei sekundärem HPT ist eine Operation des hyperplastischen Gewebes kontraindiziert, da die Hyperplasie eine kompensatorische Maßnahme des Organismus ist (19, 25). Nur bei Entgleisung des Calciumspiegels oder gleichzeitiger Adenombildung empfiehlt Bock (10) die Operation.

Die Schwierigkeiten, die sich auch einem erfahrenen Chirurgen bei der Durchführung einer solchen Operation entgegenstellen können, sind groß. Hellström (27) gibt 1957 an, daß bei 22 % seiner Patienten eine meist nicht von ihm durchgeführte Erstoperation erfolglos oder un-

zureichend war. Die häufigste Ursache der Erfolglosigkeit besteht darin, daß bei einer primären Hyperplasie nicht genügend EK-Gewebe entfernt wird. Andere Ursachen liegen im Vorhandensein nicht gefundener multipler Adenome, in abnormer Lokalisation, ungenügender Untersuchung sowie relativ häufig in Verwechslung mit einem Schilddrüsen-Adenom, weil nicht während der Operation eine histologische Untersuchung des verdächtigen Gewebes durchgeführt wurde. Er selbst berichtet, daß er bei einem Patienten erst bei der dritten Operation ein ganz weiches Adenom von abnormer Konsistenz hinter der Trachea fand. Bei dem ersten amerikanischen Patienten, Captain Martell, wurde erst nach der siebenten Operation das die Krankheit auslösende Adenom gefunden. Auch Cope (19) hält eine EK-Operation bei primärer Hyperplasie für schwieriger als eine Adenom-Operation, da alle EK gefunden werden müssen, und besonders eine Hauptzell-Hyperplasie makroskopisch und mikroskopisch leicht mit einem Adenom verwechselt werden kann.

Bei der postoperativen Behandlung besteht ein Unterschied in der Therapie zwischen Patienten mit vorwiegend renalen und solchen mit vorwiegend ossären Krankheitserscheinungen. In Fällen mit renalen Verlaufsformen wird nach erfolgreicher Operation der Serum-Calcium- und der Serum-Phosphat-Spiegel schnell zur Norm zurückkehren. Sinkt der Calcium-Spiegel unter die Norm ab, ist man gezwungen, die vorübergehende Hypocalcämie und die dadurch drohende oder ausbrechende Tetanie medikamentös zu behandeln. Man erklärt dies Absinken des Calcium-Spiegels dadurch, daß durch die Operation nach einer Adenomentfernung oder subtotalen Resektion bei primärer Hyperplasie die Blutversorgung der verbliebenen EK gestört wurde und sich erst nach einiger Zeit wieder erholt. Wichtiger noch erscheint die Tatsache, daß die Überproduktion von Parathormon durch ein vorhandenes Adenom eine Inaktivitätsatrophie

der anderen Nebenschilddrüsen hervorgerufen hat, die eine gewisse Zeit bis zur Steigerung ihrer hormonellen Leistung zur Norm benötigen.

Wenn vor der Operation schwere Knochenläsionen und damit entsprechend hohe Phosphatase-Werte bestanden haben, ist zu erwarten, daß postoperativ der Serum-Calcium-Spiegel unter 7 mg% absinken kann, da der Sog der kalkverarmten Knochen alles erreichbare Calcium aus dem Körper an sich reißt. Es entsteht das Bild der schweren "Recalcifizierungs-Tetanie". Das Mittel der Wahl in diesem Falle sind orale oder intravenöse Calcium-Gaben, in schweren Fällen meist in Form von langdauernden Infusionen. Die Wirkung der Calcium-Gaben kann durch Injektionen von Parathormon gesteigert werden. Dabei ist aber zu beachten, daß nach einigen Injektionen ein deutlicher Wirkungsabfall des Parathormons eintritt, dessen Ursache man sich noch nicht genau erklären kann. Wenn alle diese Maßnahmen keinen genügenden Anstieg des Serum-Calciums bewirken, empfiehlt Borm (13) die zusätzliche Gabe von 4 x 600 000 E Vitamin D tgl. Bei dieser Kombinations-therapie normalisieren sich die Calcium-Werte meist schnell, und die Tetanie bildet sich zurück. Es tritt eine allmähliche Recalcifizierung des Skeletts ein mit Ausnahme der einmal gebildeten Cysten.

Bei schwerstem Kalkmangel der Knochen und großen Skelettveränderungen empfiehlt Hellström (26) das Verpflanzen eines kleinen Adenomrestes in den M.sternocleidomastoideus bis zur Normalisierung der Calcium-Werte.

Als gebräuchlichstes Dauer-Therapeutikum zur Verhütung einer chronischen Tetanie wird heute allgemein das AT 10 (Dihydrotachysterin) empfohlen, dessen Dosierung intelligente Patienten nach Entlassung aus der Klinik unter Zuhilfenahme der Sulkowitsch-Probe selbst korrigieren (dosieren) können.

Das Parathormon hat neben seiner spezifisch phosphatdiuretischen Komponente auch eine allgemein diuretische Wirkung. So kann es nach einer Operation zu einer Oligo- bzw. Anurie kommen. Diese bekämpft man durch Gaben von Parathormon, verbunden mit großer Flüssigkeitszufuhr. Da das Parathormon allmählich an Wirkung verliert, muß in Notfällen die künstliche Niere angewendet werden.

H. Eigene Fälle

In den letzten Jahren wurden an der Chirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin im Westend-Krankenhaus 6 Patienten mit primärem HPT operiert. Es handelte sich in allen Fällen um Frauen, im Alter zwischen 25 und 66 Jahren.

Fall 1

Bei der 1911 geborenen Patientin H. S. wurde 1958 eine Osteodystrophia fibrosa cystica generalisata festgestellt, die in einer orthopädischen Klinik stationär behandelt wurde. Sie klagte bereits seit Jahren über Schmerzen in den Knochen, die allmählich zunahmen und sie zuletzt gehunfähig machten. An einer anderen Klinik wurde aus diesem Grunde 1959 eine EK-Operation durchgeführt, doch wurde dort kein Adenom, sondern nur ein gutartiges Neurinom aus dem Operationsgebiet entfernt. Da die Patientin 1960 wegen zunehmender Beschwerden völlig bettlägerig geworden war, wurde sie zur erneuten Operation in die chirurgische Universitätsklinik eingewiesen. Es bestand bei der Aufnahme eine konstante Hypercalcämie um 14,9 mg% bei alkalischen Phosphatase-Werten zwischen 45 und 60 KAE. Der Phosphatspiegel lag bei 3,6 mg%. Auffallende Zeichen einer Nierenerkrankung waren nicht vorhanden. Die Röntgen-Untersuchung des Skelett-Systems ergab eine generalisierte Osteoporose mit zahlreichen, z. T. cystenartigen Aufhellungsherden im Becken und in den Extremitäten sowie im Schädel. Die Lamina dura der Zahnalveolen fehlte völlig. Bei der Operation wurde zwischen Ösophagus und Trachea ein mandelgroßes EK-Adenom gefunden, das histologisch meist aus Hauptzellen sowie vereinzelt oxyphilen und wasserhellen Zellen bestand. Nach der Operation sank der Calcium-Spiegel erwartungsgemäß innerhalb der nächsten Tage auf Werte um 7 mg% ab. Eine vorübergehende Therapie mit Cal-

cium-Glukonat und Parathormon war deshalb notwendig, die später durch eine Dauerbehandlung mit AT 10 ersetzt wurde. Die Patientin erholte sich postoperativ gut und konnte in gehfähigem Zustand bei fortlaufender Medikation mit AT 10 und Calciplot entlassen werden.

Fall 2

Die 27-jährige Patientin I. St. wurde 1960 wegen angeblicher Gallenbeschwerden mit Oberbauchschmerzen und starkem Erbrechen sowie Appetitlosigkeit stationär aufgenommen. Nach einer vorübergehenden Besserung konnte die Patientin 1962 nicht mehr laufen und wurde unter den verschiedensten Diagnosen wie Gelenkrheuma, Poliomyelitisverdacht und progressive Muskeldystrophie behandelt. Gleichzeitig bestanden starke Schmerzen in Ohren, Zähnen und Kopf, die organisch nicht erklärt werden konnten. Nachdem erneut starkes Erbrechen und ein großer Gewichtsverlust aufgetreten war, wurde die Patientin in die Universitätsnervenklinik Berlin eingewiesen, wo ein HPT diagnostiziert wurde. Die Serum-Calcium-Werte lagen bei 18,2 mg%, die Serum-Phosphat-Werte bei 2,2 mg%, während die alkalische Phosphatase 117 KAE betrug. Röntgenologisch wurden kleincystische Aufhellungen in verschiedenen Knochen wie Schädel, Oberschenkel, Becken und beiden Händen festgestellt. An den Nieren wurden röntgenologisch keine Verkalkungen gefunden. Doch bestand eine Hypostenurie und im Harn fanden sich Erythrocyten und hyaline Zylinder. Bei der Operation wurde ein kirschkerngroßes, histologisch gesichertes Hauptzellen-Adenom entfernt, nachdem sich auch bei sorgfältigster Exploration der Halsregion kein weiterer EK-Tumor fand. Postoperativ blieben die Calcium-Werte weiter hoch um 18 mg%, so daß einen Monat später eine mediale Sternotomie durchgeführt wurde. Bei dieser Operation wurde lediglich Thymusgewebe entfernt, das kein EK-Adenom enthielt. Da die Chirurgen sich z.Zt. wegen des sehr reduzierten Allgemeinzustands zu einem weiteren Eingriff (einer Thyreoidektomie) nicht entschließen

konnten, wurde die Patientin mit einer Hypercalcämie um 18 mg% mit Anweisungen für eine kalkarme Diät bei reichlicher Flüssigkeitszufuhr entlassen.

Kurze Zeit danach erlitt die Patientin mehrere Spontanfrakturen. Betroffen war der rechte Schenkelhals, der mediale Femurcondylus und der Fibulakopf. Sie wurde, mit einem Beckengips versehen, wegen der bestehenden Grundkrankheit in die medizinische Universitätsklinik verlegt. Bei den Laboruntersuchungen wurde außer der schon bekannten Hypercalcämie und Hypophosphatämie eine Iso-sthenurie, Polyurie und eine Acidose bei nicht erhöhtem Rest-N festgestellt. Aus diesem Grunde wurde die Verdachtsdiagnose auf Übergang des primären in einen nephrogen bedingten sekundären HPT gestellt. Die Behandlung erstrebte die Behebung der Acidose, die Koordinierung des Elektrolythaushaltes und die Bekämpfung der sehr starken Schmerzen. Im Oktober 1963 erfolgte der Exitus durch ein Versagen des Kreislaufes. Der Sektionsbefund ergab als Grundleiden einen primären HPT, verursacht durch ein kirschengroßes, im linken Schilddrüsenlappen eingeschlossenes EK-Adenom. Ferner wurde eine generalisierte Osteodystrophie (Recklinghausen) in außergewöhnlich starker Ausprägung festgestellt sowie metastatische Verkalkungen in Magen, Herz, Niere und besonders in den Lungen. Die unmittelbare Todesursache war eine Insuffizienz des rechten Ventrikels, bedingt durch die Durchströmungsbehinderung in den Lungen.

Fall 3

Die 62-jährige Patientin M. H. klagte seit 1954 über Nierenbeschwerden. Von 1957 bis 1961 machte sie vier Nierensteinoperationen durch (zwei rechts - zwei linksseitig), bis 1962 bei einer Kurverschickung nach Bad Wildungen die Verdachtsdiagnose HPT gestellt wurde. Eine klinische Durchuntersuchung ergab Serum-Calcium-Werte um 12 mg%. Die Phosphatwerte lagen bei 2,1 mg%. Bei Zielaufnahmen des Schädels und besonders des Unterkiefers fand sich eine fleck-

förmige, unregelmäßige Knochenstruktur mit kleinen Cysten, die die Diagnose erhärteten. Bei der Operation wurde ein ca. daumengroßes EK-Adenom entfernt, das mit einem Zapfen in den Retrosternalraum hineinragte. Postoperativ fielen die Calcium-Werte zur Norm ab.

Fall 4

Bei der 50jährigen Patientin A.P. traten 1 1/2 Jahre vor der Operation erstmalig im Anschluß an eine Thrombose Schmerzen im linken Bein und in beiden Kniegelenken auf, zu denen sich später auch noch Schmerzen im linken Arm und in der linken Seite gesellten. Sie wurde zunehmend leistungsunfähiger, konnte keine Treppe mehr steigen und zuletzt vor Schmerzen kaum noch im Bett liegen. Sie bemerkte, daß sie kleiner wurde und an Gewicht erheblich verlor. Bei einer klinischen Durchuntersuchung bestand eine Hypostenurie; im Harn fanden sich reichlich Leukozyten, Bakterien und Erythrocyten. Die Röntgenuntersuchung der Nieren zeigte einen Nierenbeckenausgußstein links und eine Nephrocalcinose beiderseits. Im Skelett fand sich eine generalisierte Osteoporose. Die Laboratoriumsuntersuchungen ergaben folgende Werte: Ca = 15,5 mg%, P = 1,92 mg%, alkalische Phosphatase = 58 KAE, Rest-N = 50 mg%, Alkalireserve = 42 Vol.% als Zeichen einer Acidose. Bei der Operation wurde ein dattelgroßes Nebenschilddrüsen-Adenom entfernt, das histologisch nur aus wasserhellen Zellen bestand. Postoperativ blieb der Serum-Calcium-Spiegel auf gleichbleibender Höhe um 15mg%, der Phosphatspiegel stieg dagegen über die Norm auf Werte bis 9,9 mg% als Zeichen einer Niereninsuffizienz an. Am 6. Tage nach der Operation war der Rest-N auf 84 mg% angestiegen. (Abb. 5)

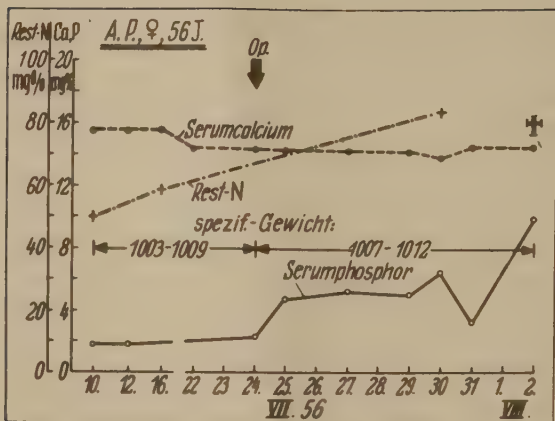


Abb. 5 Erklärung s. Text

Am 9. Tag nach der Operation kam es unter den Zeichen eines schweren Kreislaufversagens, das sich medikamentös in keiner Weise beeinflussen ließ, zum Exitus letalis. Bei der Sektion fanden sich noch zwei weitere Adenome, Ausgußsteine in beiden Nieren sowie eine Nephrocalcinose und Verkalkungen verschiedener anderer Organe, unter denen die schwere Myocardverkalkung erheblich zum Erliegen der Herzkraft beigetragen haben dürfte.

Fall 5

Die 66-jährige Patientin E. R. litt seit vier Jahren an schweren Nierensteinkoliken und wurde zweimal deswegen operiert. Außerdem mußte sie wegen schwerster Urosepsis und Pyelonephritis stationär behandelt werden. Da 1963 vor der Aufnahme wieder ein Rezidivnierenstein rechts festgestellt wurde, und sich ein Serum-Calcium-Spiegel um 13 mg % bei Phosphatwerten von 2,5 mg% fanden, wurde die Patientin wegen Verdachts auf HPT in die chirurgische Klinik zur Exploration eingewiesen. Bei der Operation wurde ein großes EK-Adenom entfernt, das histologisch

aus Haupt- und oxyphilen Zellen bestand. Postoperativ sank der Serum-Calcium-Spiegel zur Norm ab, und die Patientin konnte ohne Beschwerden entlassen werden.

Fall 6

Die 25-jährige Patientin I.K. hatte erstmalig vor 1 1/2 Jahren Koliken in der rechten Lendengegend. Röntgenologisch wurde ein Nierenbeckenstein festgestellt, der im März 1963 operativ entfernt wurde. Im Juni 1963 erfolgte nach Koliken in der linken Lendengegend der Spontanabgang eines Nierensteines. Im Juli 1963 mußte eine erneute Pyelotomie rechts wegen eines Rezidivsteines vorgenommen werden. Im August und September 1963 gingen wieder mehrere Nierensteine nach vorangegangenen linksseitigen Koliken spontan ab. Bei einer stationären Aufnahme im Dezember 1963 wurde erneut ein weinbeerengroßer Kelchstein der rechten Niere sowie zwei linsengroße Steine im linken Nierenbecken festgestellt. Das intravenöse Pyelogramm zeigte eine prompte Ausscheidung des Kontrastmittels ohne Anhalt für eine Stauung. Die Serum-Calcium-Werte waren mit 12 mg% bei einem Serum-Albumin-Gehalt von 53 % deutlich erhöht. Es bestand eine erhebliche Hypercalciurie bis zu 799 mg% im 24-Stunden-Harn. Die Serum-Phosphor-Werte waren normal. Desgleichen war die alkalische Phosphatase nicht erhöht. Röntgenaufnahmen der Hände zeigten am Köpfchen des dritten Metacarpale rechts eine cystische Aufhellung sowie an den Mittelphalangen mehrerer Finger links geringe subperiostale Knochenresorptionsbezirke.

Bei der Operation im Januar 1964 wurde ein überkirschkerngroßes EK-Adenom entfernt, das histologisch vorwiegend aus Hauptzellen gebildet war. Wasserhelle Zellen wurden nicht gefunden, ein vergleichsweise hoher Prozentsatz von oxyphilen Zellen mit Riesenkernen aber festgestellt. Postoperativ sanken die Serum-Calcium-

Werte schnell ab. Da der Chvostek positiv wurde, und die Calcium-Werte bis auf 7,8 mg% fielen, wurde prophylaktisch Calcium und AT 10 gegeben. (Abb.6)

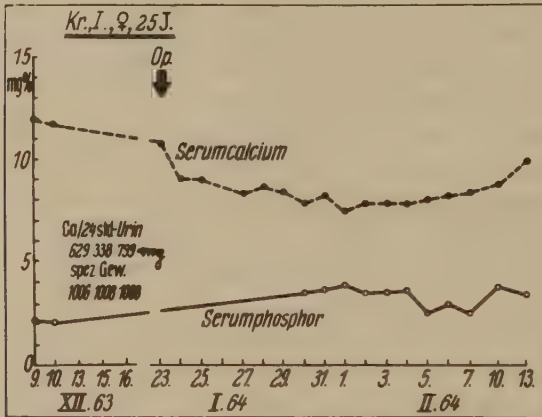


Abb. 6 Erklärung s.Text

Eine Tetanie trat nicht auf. Die Patientin wurde mit normalen Calcium-Phosphor-Werten auf die urologische Station zurückverlegt, wo am 18. Februar 1964 die Entfernung des Nierenbeckensteines vorgenommen wurde. Auch nach dieser Operation blieben die Serum-Calcium- und Phosphorwerte normal.

Von den sechs Patientinnen wurden demnach vier erfolgreich operiert. Besonders eindringlich ist der Fall der 50-jährigen Patientin A.P. (Fall 4), bei der erst 1 1/2 Jahre vor der Operation erstmalig Knochen- und Gelenkschmerzen auftraten, die aber zu diesem Zeitpunkt in ihrer wahren Bedeutung nicht richtig erkannt wurden. Erst viel später, als der Zeitpunkt zu einer erfolgreichen Operation verstrichen war, wurde die Diagnose HPT gestellt. Inzwischen

waren die Nierenveränderungen und Organverkalkungen soweit fortgeschritten, daß wenige Tage nach der Operation der Exitus letalis unter den Zeichen der Urämie und des Kreislaufversagens erfolgte.

Die diagnostischen und operativen Schwierigkeiten zeigt besonders eindringlich die Krankengeschichte der erst 27-jährigen Patientin I. St. (Fall 2), die jahrelang unter den verschiedensten Fehldiagnosen wie progressive Muskeldystrophie, Gallenbeschwerden etc. (s.o.) behandelt wurde. Nachdem endlich die Diagnose HPT mit schwerster Hypercalcämie gestellt war, blieben leider zwei Operationen (s.o.) ohne den gewünschten Erfolg.

Da die Chirurgen als letzte Möglichkeit an den Einschluß eines weiteren Adenoms in der Schilddrüse dachten, war eine Thyreoidektomie geplant, die aber wegen des sehr reduzierten Allgemeinzustandes der Patientin zum damaligen Zeitpunkt verschoben werden mußte, und die nicht mehr durchgeführt werden konnte. Die Autopsie nach dem wenige Monate später erfolgten Tode ergab, wie schon vermutet, als Krankheitsursache ein zweites, ganz in der Schilddrüse eingeschlossenes EK-Adenom. Diese Tatsache zeigt besonders eindrucksvoll die Schwierigkeiten, die sich dem Chirurgen beim Vorhandensein multipler Adenome mit atypischer Lokalisation entgegenstellen können.

J. Prognose

Der nicht behandelte primäre HPT ist eine in kürzerer oder längerer Zeit mit Sicherheit zum Tode führende Erkrankung. In den meisten Fällen wird das Leiden zu spät erkannt. Nach Hellström (26) besteht die Durchschnittsdauer der Symptome vor einer Operation 8 Jahre. Zur Ausbildung von Skelettsymptomen bedarf es einer längeren Zeit als zur Ausbildung von Nierenveränderungen. Nach Uehlinger (46) beträgt die klinische Verlaufsauer mindestens zwei Monate, höchstens einundzwanzig Jahre, im Mittel fünf Jahre, acht Monate. Rienhoff (39) findet die Durchschnittsdauer der Erkrankung bis zur Stellung der Diagnose bei Nierenerkrankungen mit 3,2 Jahren, bei Skeletterkrankungen dagegen mit 8,6 Jahren.

Skelettläsionen heilen nach erfolgreicher Operation, je nach Ausdehnung, im Zeitraum von Monaten oder Jahren völlig aus. Nicht heilungsfähig sind die einmal gebildeten Cysten oder Deformationen.

Sehr viel fraglicher ist der Erfolg einer Operation bei allen Patienten mit Nierensymptomen. Besonders erschwerend wirken eine bereits bestehende Nephrocalcinose sowie eine Niereninsuffizienz mit Rest-N-Erhöhung oder Acidose. Nierensteine allein ohne Niereninsuffizienz oder Infektion vermögen sich nach Hellström und Ivarmark (29) nach erfolgreicher Operation allmählich zu verringern. Zumindest hört eine rezidivierende Neubildung auf. Daher erhebt sich immer wieder die Forderung nach einer routinemäßigen gezielten Laboratoriumsuntersuchung bei allen Patienten mit Nierenbeschwerden. Auch die Krankheitsgeschichten der eigenen Operationsfälle der Klinik beweisen diese Notwendigkeit.

Beim primären HPT steht und fällt der Erfolg einer Operation immer mit dem Zustand der Nieren zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffes. Daher muß immer wieder die Forderung nach der Frühdiagnose erhoben werden. Nur in solchen Fällen ist mit einer völligen Wiederherstellung zu rechnen, weil nur in Frühfällen die Nierenveränderungen noch reversibel

sind. Leider sind solche Fälle auch heute noch selten. Bei der weitaus größten Anzahl von Patienten kommt es, auch wenn keine röntgenologisch nachweisbaren Nierenveränderungen vor der Operation bestanden haben, postoperativ nach kürzerer oder längerer Zeit zu dem klinischen Bilde einer Niereninsuffizienz, die unter den Zeichen der Urämie oder des Kreislaufversagens mit Sicherheit zum Tode führt.

Zusammenfassung

Nach einem Überblick über die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie der EK wird die Pathogenese des primären und sekundären HPT besprochen. Die verschiedenen Symptome des primären HPT sowie die diagnostischen Verfahren zur Erkennung dieses Leidens werden beschrieben. Das einzige Mittel der Wahl zur Behandlung des primären HPT ist die Operation. Ihre Technik sowie die prä- und postoperativen Behandlungsmöglichkeiten werden diskutiert. An Hand von eigenen Fällen der Klinik werden die diagnostischen Schwierigkeiten und die chirurgischen Maßnahmen erörtert. Hinsichtlich der Prognose des Leidens wird besonders die Forderung nach der Frühd Diagnose betont, um eine chirurgische Behandlung sinnvoll erscheinen zu lassen.

Literaturverzeichnis

1. Albright, F.,
C. Aub and W. Bauer Hyperparathyroidism.
J. Am. Med. Ass. 102/16 (1934).
2. Albright, F.: Parathyroids, physiology and
therapeutics.
J. Am. Med. Ass. 117/527 (1941).
3. Albright, F. and
E.C. Reifenstein jr.: The parathyroid glands and me-
tabolic bone disease.
(Baltimore 1948).
4. Aurbach, G.D.: Isolation of parathyroid hor-
mone after extraction with
phenol.
J. of biol. Chemistry 234/
3179 (1959).
5. Bartelheimer, H.: Diagnose des Hyperparathyreoid-
ismus, besonders der Knochenver-
änderungen.
Verh. d. dtsh. Ges. f. Inn.
Med. 62/447 (1956).
6. Black, B.M.: Recognition of hyperparathy-
roidism.
Am. J. Surg. 96/613 (1958).
7. Black, B. M. and
J. Zimmer: Hyperparathyroidism with
particular reference to treat-
ment.
Review of 207 cases. A.M.A.
Archives of Surg. 72/830
(1956).
8. Black, B. M. and
A. L. Haynes: Hyperfunctioning carcinoma of
parathyroid origin with local
recurrence.
Proc. Mayo Clin. 26/309 (1951).
9. Bogdonoff, M.D.,
A. H. Woods, E.J. White
and F. L. Engels: Hyperparathyroidism.
Am. J. Med. 21/583 (1956).
10. Bock, H.E.: Differentialdiagnostik des
sekundären Hyperparathyreoid-
ismus bei Nierenleiden.
Ärztl. Wschr. 45/977 (1957).
11. Borm, D.: Primärer Hyperparathyreoidis-
mus und Urolithiasis.
Dtsch. med. Wschr. 85/1880
(1960).

12. Borm, D.: Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus.
Dtsch. med. Wschr. 86/1541 (1961).
13. Borm, D.: Postoperative Verläufe bei primärem Hyperparathyreoidismus.
Chirurg. 33/57 (1961).
14. Brummer, P. and A. Kasanen: Parathyroid function in patients with gastro-intestinal distress.
Act. med. scand. 162/245(1958).
15. Canary, J.J., G.G. Carreon, H.A. Bloomer, L.H. Kyle and C.R. Meloni: Serial changes in serum calcium and phosphorus concentration and in urinary phosphorus excretion after parathyroid surgery: further evidence for a dual effect of parathyroid hormone.
J. clin. Endocrinology 22/229 (1962).
16. Case Records of Massachusetts General Hospital.
New Engl. J. Med. 268/943 (1963).
17. Collip, J.B.: The extraction of parathyroid hormone, which will prevent or controll parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium.
J. biol. Chemistry 63/395(1925).
18. Collip, J.B., E. P. Clark and J. W. Scott: The effect of a parathyroid hormone in normal animals.
J. biol. Chemistry 63/439 (1925).
19. Cope, O.: Hyperparathyroidism, diagnosis and management.
Am. J. Surg. 99/4 (1960).
20. Eger, W.: Der experimentelle Hyperparathyreoidismus.
Verh. d. dtsh. Ges. f. Inn. Med. 62/403 (1956).
21. Engel, M.B.: Mobilization of mucoprotein by parathyroid extract.
Arch. of Pathology 53/339(1952).
22. Fanconi, G.: Nebenschilddrüsen, Knochen und Nieren mit besonderer Berücksichtigung der Nieren.
Verh.d. dtsh.Ges.f.INN.Med. 62/423 (1956).

23. Goar, St. W.T.: Gastrointestinal symptoms as a clue to the diagnosis of primary hyperparathyroidism. A review of 45 cases. *Annals of Int. Med.* 46/102 (1957).
24. Hegglin, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. (Thieme 1963).
25. Hellner, H.: Hyperparathyreoidismus, Diagnose und Behandlung. *Chirurg*, 32/506 (1961).
26. Hellström, J.: Primary hyperparathyroidism. Observations in a series of 50 cases. *Act. endocrinolog.* 16/130 (1954).
27. Hellström, J.: Causes of unsuccessful or inadequate parathyroidectomy in hyperparathyroidism. *Act. chirurg. scand.* 112/79 (1957).
28. Hellström, J.: Hyperparathyreoidismus in besonderer Berücksichtigung der begleitenden Nierenveränderungen. *Bruns Beiträge z. klin. Chirurgie* 199/104 (1959).
29. Hellström, J. and
 B. I. Ivemark: Primary hyperparathyroidism. Clinical and structural findings in 138 cases. *Act. chirurg. scand. Supplementum* 294 (1962).
30. Hofman, B.: Polypeptid hormones. *Ann. Review of Biochemistry* 31 /240 (1962).
31. Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion. Springer 1957, S. 824.
32. Munson, P.L.: Studies on the role of the parathyroids in calcium and phosphorus metabolism. *Ann. New York Acad. Sci.* 60/776 (1955).

33. Ottenjann, R.: Hypercalcämie und Verdauungsorgane.
Gastroenterologia 99/195 (1963).
34. Ottenjann, R.: Das peptische Geschwür bei primärem Hyperparathyreoidismus.
Dtsch. med. Wschr. 88/564 (1963).
35. Raker, J. W.,
P. H. Henneman and
W. S. Graf: Coexisting primary hyperparathyroidism and Cushing Syndrome.
J. clin. Endocrinology. 22/273 (1962).
36. Rasmussen, H.: Parathyroid hormone. Nature and mechanism of action.
Am. J. Med. 30/112 (1961).
37. Rasmussen, H. and
L. C. Craig: Isolation and characterization of bovine parathyroid hormone.
J. of biological Chemistry, 236/759 (1961).
38. Reinwein, H.: Endokrine Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.
Aus Dennig: Lehrbuch der inneren Medizin (Thieme 1957, S. 449).
39. Rienhoff, jr., W.F.: Surgical treatment of hyperparathyroidism with a report of 27 cases.
Ann. of Surg. 131/917 (1950).
40. Rose, G.A.: Determination of the ionised and ultrafilterable calcium of normal human plasma.
Clinica Chimica Acta 2/227 (1957).
41. Seidel, W. C. und
E. Schmiedt: Urolithiasis and Hyperparathyreoidismus.
Langenbecks Archiv d. klin. Chirurgie 302/276 (1963).
42. Schaaf, M. and
L. H. Kyle: Measurement of per cent renal phosphorus reabsorption in the diagnosis of hyperparathyroidism.
Am. J. of Med. Sci. 228/262 (1954).

43. Seldinger, S.J. Localization of parathyroid adenomata by arteriography.
Act. radiolog. 42/353 (1954).
44. Steinbach, H.L., Primary hyperparathyroidism:
G. S. Gordon, a correlation of roentgen,
E. Eisenberg, clinical and pathological
J. T. Crane, features.
S. Silverman and Am. J. Roentg. 86/329 (1961).
L. Goldman
45. Thompson, D. L. and The parathyroid glands.
J. B. Collip Phys. Review 12/309 (1932).
46. Uehlinger, E. Pathogenese des primären und
sekundären Hyperparathyreoidis-
mus und die renale Osteomalacie.
Verh. d. dtsh. Ges. f. Inn.
Med. 62/368 (1956).
47. Wanke, R.: Epithelkörperchen-Chirurgie bei
primärem Hyperparathyreoidismus.
Chirurg 33/53 (1962).
48. Zukschwerdt, L. Der gegenwärtige Stand der
Chirurgie der Epithelkörper-
chen.
Langenbecks Archiv d. klin.
Chirurgie 196/599 (1939).

An dieser Stelle darf ich Herrn Professor Dr.
Franke für die Überlassung des Themas und Herrn
Privatdozent Dr. Hölscher für seine verständnis-
volle Unterstützung und die Übernahme des Refera-
tes sehr herzlich danken.

L e b e n s l a u f

Am 13. August 1909 wurde ich in Berlin geboren. Meine Eltern waren der Ministerialrat Emil Driest und seine Ehefrau Clara, geb. Schönfelder. Ich besuchte die Oberschule in Berlin-Friedenau und bestand 1929 die Reifeprüfung. Anschließend begann ich mein Medizinstudium an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin und bestand dort die ärztliche Vorprüfung im Jahre 1931 mit "gut". Im Herbst 1933 unterbrach ich mein Studium und heiratete den Facharzt für Kinderheilkunde Medizinalrat Dr. Gerhard Demohn. Der Ehe entstammen zwei lebende Kinder. Nach dem plötzlichen Tode meines Mannes im Jahre 1958 vollendete ich mein abgebrochenes Medizinstudium an der Freien Universität Berlin und bestand dort im April 1961 die ärztliche Prüfung mit "gut". Nach Beendigung der Medizinalassistentenzeit erhielt ich am 11.1. 1963 die Bestallung als Ärztin.

